

hypertrophy. The aims of this project are: 1) To analyse the role of SRF in the regulation of microRNAs in the adult heart and vessels of mice by a transcriptomic approach and ChIP on Chip approach; 2) To study the biological role of microRNAs regulated by SRF and their implications in development of cardiovascular disease.

To analyse the role of SRF in microRNA regulation, we have started to extract total RNA from hearts of SRF conditional knockout mice at different stages and in basal and hypertrophic settings. Preliminary analysis of global microRNA expression profile of these samples using Illumina V2 microRNA beadarrays and characterization of the expression of putative SRF MiR targets by quantitative RT PCR will be presented.

## L007

### ALTÉRATIONS DU TRANSCRIPTOME ET DU PROTÉOME CARDIAQUE RÉSULTANT DE L'INACTIVATION DU FACTEUR DE RÉPONSE AU SÉRUM (SRF)

N. DIGUET<sup>1</sup>, M. MERICSZKAY<sup>1</sup>, Z. LI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UPMC/UR4, Physiologie, physiopathologie et vieillissement, Paris, France

SRF, un facteur de transcription qui coordonne l'expression d'un grand nombre de gènes musculaires est régulé par la voie des MAPK, des Kinases calcium-dépendantes, des Rho GTPases. Il est également stimulé par les signaux biomécaniques et directement régulé par le taux de polymérisation de l'actine. SRF est également un partenaire de facteurs de transcription impliqués dans l'hypertrophie cardiaque comme Gata4.

Notre modèle de souris Cre-lox permettant l'inactivation ciblée de SRF dans le cœur de souris adulte par une recombinaison Cre inducible au tamoxifène (TAM) développe une cardiomyopathie dilatée. Nous menons une analyse parallèle du transcriptome et du protéome cardiaque chez le mutant SRF à différents temps au cours de la mise en place de la pathologie. Nos résultats montrent une chute précoce du taux de transcript d'actine cardiaque (dès 8 jours post-TAM) mais un maintien du taux de protéine sur une longue période avec une chute de 50% à 45 jours post-TAM. En revanche nous observons une altération précoce du taux de polymérisation de l'actine suggérant que des protéines impliquées dans la polymérisation et/ou le maintien du filament fin d'actine sont altérées. Nos analyses protéomiques montrent que l'état de phosphorylation l' $\alpha$ B-crystalline, une chaperone du cytosquelette et notamment de l'actine, est altéré. Il existe également chez ces mutants une altération du réseau de desmine, partenaire de l'actine et de l' $\alpha$ B-crystalline.

Notre étude du transcriptome à différents temps après l'inactivation de SRF en condition normale ou hypertrophique a permis d'identifier plusieurs centaines de gènes dérégulés et plus spécifiquement 21 gènes impliqués dans l'hypertrophie cardiaque qui sont dépendants de SRF. L'expression de deux protéines connues pour interagir avec à l'intégrine  $\beta$ 1 : la melsine et MIBP est particulièrement altérée chez les mutants SRF. Par différentes stratégies d'inactivation ou de surexpression de ces cibles, nous recherchons l'implication de ces protéines dans l'adhésion cellulaire des cardiomyocytes à la matrice extracellulaire et le remodelage. Cette étude devrait permettre de mieux comprendre le lien entre SRF et la voie de signalisation des intégrines, la contractilité cardiaque et la réponse hypertrophique.

## L008

### DÉFAUT DE DIFFÉRENCIATION VEINO-LYMPHATIQUE EMBRYONNAIRE PAR MODULATION DE L'ARN INTERFÉRENCE

S. GAUVRIT<sup>1</sup>, J. PHILIPPE<sup>1</sup>, A. PATEL<sup>2</sup>, E. HONORE<sup>2</sup>, N. DEBILI<sup>3</sup>, I. GODIN<sup>3</sup>, S. GERMAIN<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Inserm U833 – Collège de France, Paris, France

<sup>2</sup> IPMC-CNRS, Valbonne, France

<sup>3</sup> Inserm U790, Institut Gustave Roussy-PR1, Villejuif, France

<sup>4</sup> Service d'Hématologie Biologique A, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France

L'ARN interférence, mécanisme de régulation de l'expression des gènes, est médiée par les siARNs et les microARNs, ARN non-codants de 20 à 22 nucléotides affectant la régulation post-transcriptionnelle d'ARNm cibles avec lesquels ils s'apparient.

La RNase DICER est une enzyme centrale de la biosynthèse des siARNs et microARNs. Les souris dont le gène dicer est invalidé ont un phénotype complexe, et meurent très tôt pendant le développement, notamment à cause d'un défaut d'angiogenèse.

Afin d'étudier l'ARN interférence au cours de l'angiogenèse embryonnaire, des souris dont le gène dicer est floxé (mutant conditionnel) sont croisées avec des souris exprimant la recombinaison Cre, de manière constitutive, sous le contrôle du promoteur du gène tie2, dirigeant ainsi son expression dans les cellules endothéliales (CE) et les cellules hématopoïétiques.

Nos résultats montrent que l'invalidation de dicer sous le contrôle du promoteur du gène tie2 entraîne une mortalité embryonnaire suite à un œdème et des hémorragies au treizième jour du développement (E13,5). L'analyse histologique montre des vaisseaux lymphatiques remplis de sang, suggérant une mauvaise séparation du réseau sanguin et lymphatique. Cette hypothèse est étudiée par marquage des vaisseaux lymphatiques (LYVE-1) et des vaisseaux sanguins (PECAM) sur embryon entier et peaux isolées à différents stades précédant la mort.

Ces embryons présentent également un problème de développement du foie, probablement dû à l'activité du promoteur tie2 dans les lignées hématopoïétiques. La mise en culture de ces foies fœtaux à E13,5 révèle une atteinte des précurseurs hématopoïétiques.

L'étude de ces précurseurs à des stades plus précoces (E8,5) est en cours au laboratoire.

Nos résultats démontrent donc un rôle important de l'ARN interférence dans le contrôle épigénétique de l'angiogenèse et de la lymphangiogenèse embryonnaire mais également dans le développement de l'hématopoïèse, suggérant son implication dans la différenciation veino-lymphangiogenèse, dont les mécanismes moléculaires seront discutés.

## L009

### CHANGES IN CARDIAC TRANSCRIPTOME INDUCED BY ALTERED CORTICOSTEROID RECEPTOR SIGNALING IN THE HEART

C. LATOUCHE<sup>1</sup>, Y. SAINTE-MARIE<sup>1</sup>, M. STEENMAN<sup>2</sup>, J. LÉGER<sup>2</sup>, A. FEJES-TOTH<sup>3</sup>, N. FARMAN<sup>1</sup>, F. JAISSE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Inserm U872, Paris, France

<sup>2</sup> Inserm UMR915, Nantes, France

<sup>3</sup> Dartmouth Medical School, Lebanon, USA